

Derleme/ReviewArticle

Diz Osteoartritte Enjeksiyon Yöntemleri

Injection Methods in Knee Osteoarthritis

Sevde Nur AKTAŞ¹, Metehan YANA²

Öz: Osteoartrit özellikle ileri yaş ve artan obezite sonucu popülasyonda yaygınlığı artan romatizmal bir hastalıktır. “Osteoarthritis Research Society International” (OARSI); osteoartriti, hareketli eklemleri etkileyen, travmaların gelişimini hızlandırdığı doğal immunitenin proinflamatuvar süreçlerini içeren uygun olmayan onarım cevabı sonucu oluşan hücre stresi ve hücre dışı matriks dejenerasyonu olarak tanımlamıştır. Osteoartrit (OA) eklem kıkırdağında bozulma, kemiklerde düzensiz büyüme, sinovyal çoğalma ve dejenerasyonla ilerler. Bireyde şiddetli ağrı ve hareket kısıtlılığına yol açan osteoartrit sıklıkla dizler, kalça, omurga ve ellerde distal interfalangial, proksimal interfalangial eklemler, birinci karpometakarpal eklemlerde görülür. İleri yaşla birlikte OA insidansı giderek artar. Dünya genelinde 60 yaş üzeri erkeklerin %9,6’sı kadınların ise %18’inde semptomatik OA görülmektedir. Tanı klinik ve radyolojik bulgular ile konulmaktadır. OA tedavi seçenekleri farmakolojik, non-farmakolojik, intraartiküler ve cerrahi tedavileri içerir. Günümüzdeki tedaviler ile amaç, hastanın ağrısını ve sabah tutukluğunu azaltmak, eklem hareket açıklığı ve kas gücünü korumak ya da yeniden kazandırmak, günlük yaşam aktivitelerindeki bağımlılığı azaltmaktır. Tedavi fizik tedavi modalitelerini, ortezleri, farmakolojik tedavileri ve cerrahi girişimleri kapsar. Semptomatik ve oral farmakolojik tedavilere cevap alınamayan hastalarda intraartiküler enjeksiyonlardan faydalanılmaktadır. Bu derleme çalışmasında gün geçtikçe kullanımı artan kortikosteroid, hyalüronik asit, kolajen, PRP, proloterapi, kök hücre yöntemleri ve bu yöntemlerin OA’lı hastalar üzerindeki etkilerinin incelenmesi amaçlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diz osteoartrit, Enjeksiyon, Enjeksiyon yöntemleri.

Abstract: Osteoarthritis is a rheumatic disease whose prevalence is increasing in the population, especially with advanced age and increasing obesity. “Osteoarthritis Research Society International” (OARSI); Osteoarthritis is cell stress and extracellular matrix degeneration resulting from an inappropriate repair response, including proinflammatory processes of natural immunity, which affects mobile joints and accelerates the development of traumas. Osteoarthritis (OA) progresses with deterioration of articular cartilage, irregular growth of bones, synovial proliferation and degeneration. Osteoarthritis is frequently seen in the knees, hips, spine and hands in the distal interphalangeal, proximal interphalangeal joints, first carpometacarpal and metatarsophalangeal joints and causes severe chronic pain and limitation of movement in the individual. The incidence of OA increases with advancing age. Symptomatic OA is seen in 9.6% of men and 18% of women over the age of 60 worldwide. Diagnosis is made by clinical and radiological findings. OA treatment options include pharmacological, non-pharmacological, intra-articular and surgical treatments. The aim of current treatments is to reduce the patient's pain and morning stiffness, to maintain or regain joint range of motion and muscle strength, and to reduce dependence on daily living activities. Treatment includes physical therapy modalities, orthoses, pharmacological treatments, and surgical interventions. Intra-articular injections are used in patients who do not respond to symptomatic and oral pharmacological treatments. The number of these injections is increasing day by day. In this review study, it is aimed to examine corticosteroid, hyaluronic acid, collagen, PRP, prolotherapy, stem cell methods and the effects of these methods on patients with OA.

Keywords: Knee osteoarthritis, Injection, Injection methods.

¹Sorumlu Yazar: Fzt., Karabük Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, ORCID: 0000-0002-2590-9160, sevdenur9880@icloud.com

Pt, Karabük University, Graduate Education Institute

² Dr. Öğr. Üyesi, Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, ORCID: 0000-0002-9290-1716, metehanyana@karabuk.edu.tr

Assist. Prof., Karabük University, Faculty of Health Sciences

Giriş

Osteoartrit, dünyada çok yaygın görülen artrit formudur (Fitzgerald, Piva ve Irrgang, 2004). Kronik dejeneratif bir hastalık olan osteoartrit (OA), kemikte hipertrofik değişikliklere yol açar. Sinovyal eklemlerin kıkırdak yüzeyinde dereceli hasarın meydana geldiği sık görülen bir kas iskelet sistemi hastalığıdır (Fitzgerald, Piva ve Irrgang, 2004; Sinusas, 2012). Kıkırdakta başlayan hasar ileri zamanlarda eklem yapısında değişikliklere yol açar. Kemik meydana gelen bu hasarı onarmak için çalışırken anormal kemikleşme meydana gelir; eklem şekli bozulur, ağırlı ve kısıtlanmış hale gelir (Fransen vd., 2015).

OA yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ciddi bir eklem hastalığıdır. Semptomlar ve hastalığın ilerleme hızı bireyler arasında farklılıklar gösterebilir (Chapple, Nicholson, Baxter, ve Abbott, 2011). Vücutta omurga, kalça, diz ve eller (distal 12 proksimal interfalengial, birinci karpometakarpal ve metatarsfalengial) olmak üzere en çok yük taşıyan eklemlerde görülür. En belirgin özelliği eklem ağırları olan diz OA ileri yaştaki bireylerde en sık görülen fiziksel yetersizlik nedenleri arasındadır (Citaker, Gündüz, Güçlü, Nazliel, Irkeç, 2011). Ağrı fiziksel aktivite ile artarken, zamanla dinlenmede de görülebilir (Peat, McCarney R, Croft, 2001). Diz OA bireylerin transferinde önemli yer tutan merdiven inme-çıkma, yürüme, oturup kalkma gibi fonksiyonlarını olumsuz etkilerken aynı zamanda günlük yaşam ve sosyal aktivitelerini de engeller (Fisher vd., 1993).

Osteoartrit en sık diz ekleminde meydana gelmekle birlikte 30 yaş altı bireylerde nadir görülürken, 65 yaş üstü bireylerde çok yaygın görülür (Aksu, 2003). Yaşla birlikte osteoartritin görülme sıklığı artar. 60 yaş üzerindeki kadınlarda %13, erkeklerde ise %10 sıklıkta diz osteoartriti gözlenmektedir. 70 yaş üzerinde ise bu oran %40'a kadar çıkabilmektedir. Diz osteoartriti kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmektedir (Zhang ve Jordan, 2010).

Semptomatik diz OA görülme sıklığı zamanla artmaktadır. 2007 yılında ABD'de yapılan bir çalışmada 65 yaş üzerindeki altı milyon insan diz OA'ya sahipken 2011 yılında ileri yaş ve obezite artışı sebebiyle bu sayının 6,8 milyona ulaştığı bildirilmiştir (Deshpande, 2016).

Osteoartrit yıkım ve onarımın birlikte gerçekleştiği dinamik bir süreçtir (Dennison ve Cooper, 2003). Osteoartrit eklem kartilajıyla birlikte subkondral kemik, ligamentler, kapsül, sinovyum ve çevre kas dokularını da etkiler.

Osteoartritin en önemli göstergesi olan kıkırdak hasarı normal eklem üzerine binen anormal mekanik yüklenmelerle başlar. Ancak anormal yapıdaki kıkırdağa normal yüklenme

olması sonucu da meydana gelebilir. Bu iki durum da biyomekaniği ve eklem kıkırdağını bozar. Risk faktörleri oluşan hasarın ve hastalığın ilerlemesine sebep olur.

Kıkırdakta oluşan hasarın en önemli sebebi interstisyel matriksin organizasyonundaki değişikliklerdir. Bu değişiklikleri tetikleyen en önemli faktörün mekanik yüklenmeye hassas olan kondrositler olduğu düşünülmektedir (Goldring ve Otero, 2011). Anormal yüklenmeler sentez ve yıkım arasındaki dengeyi bozar. Diz osteoartriti geleneksel olarak nedenine göre primer ve sekonder olarak sınıflandırılmaktadır. Primer osteoartrit, nedeni bilinmeyen genellikle yaşa bağlı aşınma ve yıpranma sonucu oluşur. Sekonder osteoartritte ise bilinen bir nedenle diz eklemine dejenerasyon meydana gelmektedir (Manlapaz, Sole, Jayakaran ve Chapple, 2019). Primer OA 40 yaş öncesinde nadiren görülür; travmalar, enfeksiyon, avasküler nekroz ve hemofili gibi nedenlerden oluşan sekonder osteoartrit ise gençlerde sık gözlenebilmektedir (Hurley, Scott, Rees ve Nweham, 1997). OA yaygın olarak tutulan eklem göre, etiyolojiye göre veya spesifik özelliklere göre değişik şekillerde sınıflandırılabilir (Altman vd., 1986). Osteoartritte klinik bulgular tanı için de önemli semptomlar olan diz ağrısı, sabah tutukluğu ve fonksiyonellik kaybını içerir. Krepitasyon, normal eklem hareketinde azalma ve osteofitler de diz OA bulgularındandır (Heidari, 2011). OA tanısında American College of Rheumatology (ACR) 'nın geliştirdiği tanı kriterleri kullanılır. Laboratuvar, klinik ve radyolojik verilerle oluşturulmuştur.

Tablo 1: Tanı Kriterleri

Klinik Tanı Kriterleri	Klinik ve Radyolojik Tanı Kriterleri
1)Son 1 ayın çoğu günde hissedilen diz ağrısı	1)Son 1 ayın çoğu gününde diz ağrısı olması
2)Eklem hareketi ile birlikte krepitasyon alınması	2)Radyolojik görüntülemelerde osteofitler
3) >40	3) >40 yaş
4)30 dakika ve altında sabah tutukluğu	4) Osteoartrite spesifik sinovyal sıvı bulguları
5)Eklem büyümesi gözlenmesi	5) 30 dakika ve altında sabah tutukluğu
	6) Krepitasyon

Klinik tanı için 1, 2, 3, 4; 1, 2, 5 veya 1, 4, 5; klinik ve radyolojik tanı için 1, 2; 1, 3, 5, 6 veya 1, 4, 5, 6'nın birlikteliği gerekir (Altman vd., 1986).

Diz osteoartriti ayırıcı tanısında dikkate alınması gereken hastalıklar arasında periartiküler hastalıklar (bursit, tendinit), glenoid labrum yırtığı, kemik hastalıkları (kırık, malignite, iyi huylu kemik tümörleri, paget hastalığı, osteomalazi), kas hastalıkları (hematom, diyabetik kas infarktı), cilt ve cilt altı dokuların hastalıkları, iskemik ağrı (kladikasyon,

tromboembolik hastalık, vaskülit), nöropatik ağrı bulunur (Hinton, Moody, Davis, Thomas, 2002).

Osteoartrit tedavisinde hasta eğitimi, istirahat, koruyucu önlemler, farmakolojik tedavi, fizik tedavi ve cerrahi tedavi olmak üzere çok çeşitli tedavi yöntemleri bulunmaktadır. Bu tedavi yöntemleri hastalığın evresine göre tek veya birlikte kullanılabilir. Cerrahi tedavi ileri derece hastalarda tercih edilirken konservatif yöntemler erken evre osteoartrit hastalarında tercih edilir (Atay vd., 2008).

Eklemde doku yenilenmesinin olamayacağı düşünüldüğü için etkilenen eklemde normal eklem hareketinin korunması ve ağrının azaltılması tedavinin hedefidir. Osteoartrit mekanizmasının daha iyi anlaşılmasıyla birlikte eklem içi uygulamalar yaygınlaşmıştır. Eklem içi enjeksiyonlar osteoartritte ağrı ve fonksiyonelliği olumlu etkiler (Chevalier, 2010). Eklem içi enjeksiyonların gün geçtikçe çeşitliliğinin artmasıyla birlikte bu derlemede farklı enjeksiyon yöntemleri ve bu enjeksiyon yöntemlerinin etkileri incelenmiştir.

Kortikosteroid

Kortikosteroidler transkripsiyon ve translasyon mekanizmalarını düzenleyen, araşidonik asit metabolizmasını inhibe eden sonuç olarak siklooksijenaz ve lipoksijenaz gibi diğer yolakların oluşumunu engelleyen ilaçlardır. Kortikosteroidler bu özellikleri sayesinde inflamatuvar yanıtın baskılanmasına yardım eder (Stone, Malanga ve Capella, 2021). Eklem içi enjeksiyon yöntemlerinden olan kortikosteroid ilk kez 1953 yılında tanımlanmıştır (McCrum, 2016). Kortikosteroidlerin esas kullanım amacı inflamatuvar yanıtı baskılayıp dejenerasyon ve dejenerasyona bağlı gelişen semptomların oluşumunu engellemektir (McCrum, 2016; Stone, Malanga ve Capella, 2021). Bu nedenle klinik kullanımı ve bu konuda yapılması gerekenler diğer eklem içi enjeksiyonlardan farklılık gösterir. Ağrıyı etkin şekilde azaltması, kısa bir sürede fonksiyonelliği arttırması kullanımını yaygınlaştırmıştır (McCrum, 2016). Diz OA hastalarında eklem içi kullanılan çeşitli (metilprednizolon, triamsinolon heksasetonid, triamsinolon asetonid) kortikosteroidler vardır (Jüni vd., 2015). Osteoartritte eklem içi kortikosteroid uygulamaları daha çok diz ve kalça OA'ya yönelik yapılmıştır (Cushman vd., 2019; Uson vd., 2021). Tedavide eklem içi kortikosteroid kullanımının dizde ağrıyı azaltma ve fonksiyonelliği geliştirmede açısından en çok 1-3. hafta arasında etki görüldüğü, 4-5. haftadan sonra etkinin anlamlı düzeyde azaldığı, 13. haftada anlamlı derecede olmayan bir etki görülürken, 23-26. haftada ise etkisinin olmadığı saptanmıştır (McCrum, 2016).

Diz osteoartritinde hızlı bir şekilde ağrıyı azaltıp eklem fonksiyonunu kısa sürede tekrar kazandırabilmek için kullanılabileceği belirtilmiştir. Diz OA tedavisinde ilk haftalarda kısa zamanda etkili bir ağrı kesici olarak kortikosteroidlerin kullanılarak 3-5. haftaya kadar etki alınabileceği söylenmiştir (Iannitti, Lodi ve Palmieri, 2011; Bayrak vd., 2018; Pavone vd., 2021).

Bayrak ve ark. yaptığı çalışmada Kellgreen-Lawrence sınıflamasına göre evre 3-4 diz OA'lı hastalara eklem içi uygulanan steroid enjeksiyonunun etkinliği araştırılması amaçlanmıştır; çalışmaya 108 hasta dahil edilmiş 151 diz eklemi değerlendirmeye alınmıştır. Değerlendirme ölçütü olarak Visüel Analog Skala (VAS) ve Sözel Kategori Ölçeği (SKÖ) kullanılıp; değerlendirmeler işlem öncesi ve işlem sonrası 6.hafta alınmıştır. Çalışma sonucunda steroid enjeksiyonu yapılan hastalarda eklem ağrıları hızla azalmış ve bu etkiler 6.haftada da devam etmiştir (Bayrak vd., 2018).

Raynauld ve ark. yaptığı randomize kontrollü çalışmada diz OA olan 68 hasta tedaviye alınmış; bir gruba (n=34) steroid enjeksiyonu yapılırken diğer gruba (n=34) salin enjeksiyonu yapılmıştır. Eklem içi enjeksiyonlar 3 aylık aralıklarla 2 yıl süreyle uygulanıp değerlendirmeler 1 ve 2. yılın sonunda tekrarlanmıştır. Değerlendirme ölçütleri WOMAC ve ROM değerleri olarak belirlenmiştir. Sonuçlarda 1 ve 2. yıllarda eklem boşluğu kaybı açısından fark görülmezken steroid enjekte edilen dizde WOMAC ağrı alt parametresi ve ROM değerleri daha fazla iyileşme göstermiştir (Raynaulddv., 2003).

Kortikosteroid enjeksiyonunun etkilerine dair 13 plasebo kontrollü RKÇ içeren bir Cochrane sistematik derlemede bu enjeksiyon yöntemi ilk 3 hafta için hastalığın belirtileri üzerinde orta düzeyde etkili bulunmuştur (McCrum, 2016). Genellikle diz OA'da ilk seçenek olarak kortikosteroid enjeksiyon kullanılmasıyla birlikte bu enjeksiyon tipi diz osteoartritli bireylerde inflamasyonu azaltır.

Kortikosteroid enjeksiyonları ağrı ve fonksiyonelliğe kısa sürede etki edebilmesi aynı zamanda inflamasyonu azaltması sebebiyle tercih edilebilir ancak bu etkilerin uzun vadede devam etmemesi diz OA'sına sahip bireyler açısından yetersiz kalabilir. Kortikosteroid enjeksiyonunun uzun vadeli etkilerini öğrenebilmek için uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır (Schumacher ve Chen, 2005; Kruse, 2008).

Hyalüronik Asit

İnsanda en çok yumuşak bağ doku ve matrikste bulunan, doğal bir glikozaminoglikan olan hyalüronik asit ilk kez 1934 yılında öküzgözündeki vitröz maddeden üretilmiştir

(Iannitti, Lodi ve Palmieri, 2011). Hidrofilik ve viskoelastik bir yapısı vardır. Hücrede farklılaşma ve çoğalma gibi etkileri olduğundan doku yenilenmesi ve yara iyileşmesi sağlar. Hyalüronik asit kıkırdak yapıda matriks içinde tutunma merkezi oluşturup kıkırdığın sağlığını artırır. Aynı zamanda eklem dejenerasyonunda yavaşlamaya neden olduğu saptanmıştır (Chevalier, 2010; Migliore, Giovannangeli, Granata ve Laganà 2010; Iannitti, Lodi ve Palmieri, 2011). Hyalüronik asit uygulamasının doku yapısında olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (Migliore vd., 2010; Bannuru vd., 2019).

Hyalüronik asit genelde birçok eklemden şok emilimini, eklem yıpranmasını azaltmayı ve doku yenilenmesi sağlama için tercih edilir. Hyalüronik asit çeşitli eklemlerde uygulanıp olumlu sonuç alınan bir tedavi yöntemi olsa da çalışmalar genellikle diz üzerine yapılmıştır (Ertürk, Altay, Kalender ve Öztürk, 2016; Bannuru vd., 2019).

Sconzo ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada diz osteoartrit tedavisinde hyalüronik asit ve ozon tedavisinin etkilerinin kıyaslanması amacıyla 44 diz osteoartritle hasta tedaviye alınmış; her grupta 22 kişi olacak şekilde iki grup oluşturulup enjeksiyon uygulamaları yapılmıştır. Hastalar 1,3 ve 6 aylık takiplerde ağrılarında anlamlı düzeyde ağrı olduğunu bildirmişlerdir. Ancak iki grup arasında anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır (Sconza vd., 2023).

Osteoartritin eklem içi uygulamasında çeşitli verileri ve sonuçları içeren rehberler önemlidir. 2019'da Osteoarthritis Research Society International (OARSI) tarafından yayınlanan rehberde diz OA olan hastalarda NSAİİ ilaçların kullanımı önerilmiş ancak gastrointestinal ve kardiyovasküler hastalıkların var olduğu durumlarda eklem içi hyalüronik asit kullanımı önerilmiştir (Chevalier, 2010).

American Academy of Orthopedic Surgeons rehberinde ise diz OA HA uygulamasının fonksiyonelliği arttırdığı ve ağrıyı azalttığı bildirilmiş olsa da klinik boyutunda anlamlı bir fark gözlenmediği belirtilmiştir. Buna dayanarak hyalüronik asitin sürekli olarak değil cerrahi dışı tedavi yöntemlerine alternatif olarak tercih edilebileceği söylenmiştir. Hyalüronik asit uygulamasında eklem içerisinde daha fazla kalabilme, hızlı etki edebilme, viskoelastisite ve uzun süreli etkisini gösterebilme özellikleri önemlidir. Hyalüronik asit doku yenilenmesini uyardığından çalışmalar HA'nın uzun süreli etkileri üzerine odaklanmıştır (Bannuru vd., 2019).

Hyalüronik asitin yan etkileri oldukça azdır. Tekrarlı kullanımı ve sonrası eklem içi enfeksiyon riskinin artacağını belirten çeşitli çalışmalar vardır. Kortikosteroidlere göre pahalı

olan hyalüronik asit sınırlı bir hasta grubuna daha az sayıda uygulanır. İlk basamak tedavilerinde yanıt alınamayan evre 1-3 diz OA hastalarında ağrının azaltılması ve semptomların hafif seyretmesi için tercih edilebilir (Brzusek ve Petron, 2008; Richardson, Schairer ve Sculco, 2019).

Hyalüronik asit doku yenilenmesi, şok emilimi ve eklem yüzey kayganlığı sağlaması gibi etkileri bakımından diz osteoartrit tedavisi için önemli olabilir. Diz üzerine yapılan çalışmalarda anlamlı olumlu etkiler alınmıştır ancak hyalüronik asit maliyeti fazla olduğu için tercih edilmeyebilir. Hyalüronik asitin uzun vadeli etkisi için daha fazla araştırma yapılmalıdır.

Kolajen

Kolajen, insan vücudu için önemli bir yapısal protein olmakla birlikte bağ dokunun ana bileşenini temsil eder; aynı zamanda tendon, bağ ve kıkırdaktaki kuru ağırlığın yarısından fazlasını oluşturur. Kolajen lifleri, çoğu dokuyu destekleyen hücre dışı matrisin önemli bir bileşenidir ve hücre yapısında önemli bir rol oynar. Kolajenin kullanımı anti inflamatuvar ve doku yenileme etkisinin anlaşılmasıyla birlikte artmıştır (Chimal-Monroy vd., 1998). Kolajenlerin uygulamasına ait değerlendirmeler hâlen bu konudaki önem arz eden rehberlerde (EULAR, OARSI, AAOS) olmasa da OA'lı hastalarda ağrının azaltılmasında ve fonksiyonelliğin uzun etkili olarak geliştirilmesinde etkili bir tedavi seçeneği olduğunu açıklayan çalışmalar vardır (Furuzawa-Carballeda, Alcocer-Varela ve Diaz de León, 1999; Furuzawa-Carballeda vd., 2009).

2020 yılında Borja-Flores ve ark. çalışmalarında polimerize tip 1 kolajeni altı hafta, haftada bir defa olacak şekilde uygulamanın etkili olduğunu bulmuşlardır. Aynı çalışmada bu uygulamanın artroplasti ve artroskopi cerrahisine ihtiyaç duyacakları sürenin 60 aya kadar uzayabileceğini bulmuşlardır (Borja-Flores vd., 2020).

2016 yılında Bakılan ve ark. tarafından yapılan randomize kontrollü bir çalışmada doğal tip II kolajen tedavisinin diz kireçlenmesi üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır; 3 aylık takip süresine sahip bir çalışma tasarlanmıştır. Bir gruba (n=19) asetaminofen tedavisi uygulanırken diğer gruba (n=20) asetaminofen ve kolajen tedavisi uygulanmıştır. VAS, WOMAC ve SF-36 değerleri kaydedilmiştir. Çalışma sonuçlarında ise yalnızca asetaminofen tedavisine kıyasla kolajen tedavisinin de ek olarak uygulandığı tedavi grubunda iyileşme açısından net bir fayda sağlanmıştır (Bakılan vd., 2016).

Crowley ve ark. tarafından yapılan bir klinik çalışmada kolajenin etkinliği araştırılmıştır. Gruplar 25 kişiyi içerecek şekilde bir gruba glukozamin ve kondroitin tedavisi diğer gruba kolajen tedavisi uygulanmıştır. Değerlendirme ölçütleri olarak lequesne fonksiyonel indeks skoru, VAS ve WOMAC kullanılmıştır. VAS skorunda benzer azalmalar elde edilsede kolajen tedavisi daha anlamlı derecede olumlu sonuçlar vermiştir. Lequesne ve WOMAC'ta kolajen tedavisi daha üstün bulunmuştur. Sonuçlar kolajen tedavisinin daha etkili olduğunu ortaya koymuştur (Crowley vd., 2009).

Eklem içi kolajen enjeksiyonları diz osteoartritli hastaların ağrı, fonksiyonellik skorlarında iyileşmeler sağlamıştır. Ancak günümüzde kolajen uygulamasına yönelik çalışmalar az sayıdadır. Çalışmalara bakıldığında kolajen kullanımı ile ilgili genel kanı sağlanamamıştır. Kolajen uygulamasının hangi eklemlere, hangi yöntemlerle uygulanacağı ve etkisi ile ilgili tam bir bilgiye sahip olmak için daha fazla hasta sayısı ile birlikte daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Plateletten Zengin Plazma (PRP)

Kullanımı gün geçtikçe artan Plateletten Zengin Plazma (PRP) enjeksiyonu son zamanlarda diz OA'da tercih edilen tedavi seçeneklerinden biri haline gelmiştir. PRP, otolog kandan elde edilir ve yoğun trombosit içerir. Normal plazmaya oranla büyüme faktörlerini 2 katından daha fazla oranda artırıp dokuda iyileşme sağlar. PRP'nin anabolik ve anti-inflamatuvar sitokin kombinasyonu tedaviyi etkin kılar (Raeissadat vd., 2015). PRP tedavilerinin; çeşitli cerrahilerde (plastik, beyin) kullanılmasıyla birlikte kas-iskelet sistemi hastalıklarında da çok yaygın kullanılır (Raeissadat vd., 2015).

Diz osteoartritte PRP'nin kronik ağrı üzerine kısa dönem etkinliği araştırılan bir çalışmada Kellgren – Lawrence (K-L) sınıflamasına göre derece 2-4 arası olan diz OA 69 hasta çalışmaya alınmıştır. 3 hafta aralıklarla 3 doz PRP enjeksiyon uygulaması yapıldı. Tedavi sonrası 42 hastanın tam takibi yapılabilmiş; prp enjeksiyonunun 12 haftalık takibinde kronik diz ağrıları üzerine anlamlı düzeyde etki sağladığı görülmüştür. Ayrıca erken evre diz OA'ya sahip bireylerde PRP sonrası ağrı parametresinde daha anlamlı düzeyde azalma olmuştur (Sucuoğlu ve Üstünsoy, 2019).

Shen ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada Kellgren-Lawrence sınıflamasında derece 1-4 olan diz OA'lı 160 birey tedaviye alınmıştır. Diz OA'lı bireylere 4 haftalık ara olacak şekilde 2 (iki) seans PRP; 1 hafta ara olacak şekilde 3 (üç) seans hyalüronik asit enjeksiyonu uygulanmış ve uzun dönem etkileriyle birlikte bu enjeksiyonların yaşam kalitesi üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Uzun dönem etkisine bakıldığında PRP grubunda daha etkili

sonuçlar alınmasıyla birlikte her iki grupta da ağrı ve WOMAC skorlarında anlamlı düzeyde olumlu sonuçların olduğu saptanmıştır (Shen, Yuan, Chen, Xie ve Zhang, 2017).

Sistematik bir derleme çalışmasında, orta derece diz OA hastalarında PRP uygulaması sonrası ağrı, fiziksel fonksiyon ve katılık parametrelerinde anlamlı sonuçlar saptanmış, yaş olarak daha küçük diz OA hastalarında PRP çok daha etkili bulunmuş olup ileri yaştaki bireylerde etkisiz bulunmuştur. PRP enjeksiyonunun etkilerinin 12 ay kadar sürdüğünü ifade eden sonuçlar vardır (Laver vd., 2017).

2016 yılında yapılan iki meta analiz çalışmasında PRP enjeksiyon uygulamasının hyalüronik asit uygulamasına kıyasla daha etkin olduğu bildirilmiştir. 2017 yılında yapılan başka bir meta analiz çalışmasında ise PRP enjeksiyon uygulamasının diğer enjeksiyonlara (ozon, hyalüronik asit kortikosteroid) ve serum fizyolojik enjeksiyonuna kıyasla; kısa ve uzun dönemde ağrı ve fonksiyonellik parametrelerinde daha iyi gelişmeler olduğu ortaya konulmuştur (Andia ve Maffulli , 2013; Milants, Bruyère, O ve Kaux, 2017).

PRP uygulaması ile ilgili çok sayıda çeşitli çalışmalar vardır. Ancak çalışmalarda hasta gruplarının özellikleri, hastalığın derecesinin farklılıkları, değerlendirmeler, PRP hazırlamanın teknikleri, farklı sayıda uygulama yapılması ve uygulanış biçimindeki farklılıklar kesin sonuçların ortaya konmasını zorlaştırır (Andia ve Maffulli, 2013). PRP enjeksiyonu diz OA'lı hastalarda ağrı skorunda azalma ve fonksiyonellik skorlarında artış sağlamış olsa da oluşan bu anlamlı etkiyi sağlayan mekanizma anlaşılamamıştır (Hackett, Hemwall ve Montgomery , 1993; Linetsky vd., 2004).

PRP enjeksiyonunun kullanımı gün geçtikçe artmaktadır. Ağrı azalması ve fonksiyonellik skorunun artışıdaki etkileri çalışmalarda saptanmıştır. Ancak mekanizmasının anlaşılabilmesi için PRP enjeksiyonu ve bu enjeksiyon yönteminin nasıl etki sağladığıyla ilgili daha fazla çalışma yapılmalıdır.

Proloterapi

Proloterapi tendon ve ligament enjeksiyonlarını içeren, kas iskelet sistemi hastalıklarının tedavisinde uygulanan yöntemdir (Morehead ve Sack, 2003). Enjeksiyonlarla birlikte egzersiz, vitamin gibi besin takviyeleri genellikle destek olarak kullanılır. Proloterapi ağrının ligamentlerdeki zayıflamaya bağlı geliştiği düşüncesine dayanır. Proloterapi uygulaması bağ doku disfonksiyonu olan bölgeye ya da çevresine uygulanır. Bu teknik 1937 yılında ilk kez Louis Schultz tarafından tanımlanmıştır (Hassan, Trebinjac, Murrell ve Maffulli, 2017).

Hauser yaptığı çalışmada farklı tedaviler denenmesine rağmen ağrısı devam eden diz hastalarında proloterapi enjeksiyon uygulaması sonrası değişimleri incelemiştir; hastaların %95'inde ağrı seviyesi, tutuklukta azalma ve normal eklem hareketinde artış olduğunu, %81'inde ise yürüyüş, psikolojik durum, ağrı kesici gereksinimi düzeylerinde olumlu yönde değişiklikler olmuştur (Watt ve Gulati, 2017). Diz OA'lı hastalarda proloterapi enjeksiyonu normal eklem hareketi, ödem ve ağrıda anlamlı düzeyde iyileşme sağlar.

Diz osteoartritte proloterapinin etkinliğini araştıran on farklı çalışmayı kapsayan sistematik derleme çalışmasında, proloterapi enjeksiyonu sonrası hastalarda fonksiyon, ağrı skoru ve normal eklem hareketi düzeylerinde kısa ve uzun dönemde anlamlı düzeyde iyileşmeler olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda hasta memnuniyeti oldukça yüksek bir düzey olarak saptanmıştır (Rabago vd., 2012).

Rabago ve ark. tarafından yapılan randomize kontrollü bir çalışmada en az 3 aydır ağrısı devam eden diz osteoartritli 90 hasta tedaviye alınmıştır; hastalar ev egzersizi, salin enjeksiyonu ve proloterapi enjeksiyonu olacak şekilde üç gruba ayrılmıştır. WOMAC ve diz ağrısı ölçeği değerlendirme parametresi olarak kullanılmıştır. Sonuçlara bakıldığında proloterapi yapılan grupta ağrı, fonksiyonellik ve katılık skorlarında diğer gruplara göre daha anlamlı düzeyde gelişme sağlanmıştır (Rabago vd., 2013).

Proloterapinin mekanizması hakkında kesin bilgiler yoktur. Meta-analiz ve sistematik derleme çalışmalarına göre, proloterapi egzersiz ve serum fizyolojik ile kıyaslandığında, diz OA tedavisinde daha etkili bulunmuştur. Ancak çalışma sonuçlarında heterojenlik olduğu için uzun süreli etkileri konusunda tam bir fikir yoktur. Proloterapinin sonuçlarının daha iyi anlaşılabilmesi için daha geniş, uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır (Ondrésik vd., 2017; Yokota, Yamakawa, Shirata, Kimura ve Kaneshima, 2017).

Proloterapi diz OA tedavisi için iyi bir tedavi seçeneği olabilir ancak hastalarda ağrı, fonksiyonellik veya yaşam kalitesinde oluşan gelişmelerin uzun süreli olup olmadığını anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Aynı zamanda eklem içi proloterapi enjeksiyonunun mekanizması da yapılan çalışmalarda daha detaylı incelenmelidir.

Kök Hücre

Hücre ve dokuların yenilenmesi ve onarımı kök hücreler ile sağlanır; bazı dokular için bu süreç oldukça hızlıdır. Bu olayları yapan hücreler kök hücreler, germ hücreleri ve somatik hücreler olmak üzere üç tiptir. Kök hücreler bir yandan kendi kopyasını oluştururken diğer taraftan yenilenmesi gereken dokunun ihtiyacı olan ve farklılaşacak olan hücreye dönüşür.

Kök hücrelerin bu özelliği doku iyileşmesi ve doku onarılmasında oldukça önemlidir. Şu anda Ortopedi ve diğer branşlarda kullanılan kök hücre tipi mezenkimal kök hücredir. Ortopedi alanında kullanılacak kök hücreler en sık kemik iliği ve yağ dokusundan elde edilir. Kök hücre enjeksiyonlarının etkinliğinin anlaşılabilmesi için yapılan çalışmalar daha çok olgu serileri düzeyindedir. Kök hücre tedavisinden anlamlı düzeyde olumlu etkiler alınmış olup çalışmalar sürmektedir. Mezenkimal kök hücreler (MSC'ler) farklılaşabilen yapılar olup, OA hastaları için rejeneratif hücre tedavisi kaynağı olarak gösterilir(Pak vd., 2017).

MSC'ler birkaç dokuya spesifik olduğundan araştırmalar çoğaltmada ideal kaynağı belirlemeyi amaçlar. MSC enjeksiyonunun hastalık evresi, takibi ve tedavi konusunda yetersiz kaldığı durumlar vardır (Pak vd., 2017).

Kim ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada diz osteoartritli hastalarda eklem içi yağ doku kaynaklı kök hücre tedavisini inceleyen dört randomize kontrollü çalışma incelenmiştir. Diz osteoartritli bireylerde tedavisi sonrası 6-12 aylık süreçte ağrıda azalma ve fonksiyonellikte gelişme elde edilmiştir (Aletto, Oliva ve Maffulli, 2022).

2017 yılında Yokota ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada eklem içi diz enjeksiyonu 13 hastada 6 aylık takip edilmiş ve klinik sonuçlar değerlendirilmiştir. Uyguladıkları kök hücre tedavisinden bir ay sonra, WOMAC (%32) ve VAS (%40) skorlarında anlamlı düzeyde olumlu etkiler saptamışlardır (Cucchiari, Henrionnet, Mainard, Pinzano ve Madry, 2015).

OA için genetik ve ileri yaştaki bireylerin hücre kalitesi göz önüne alındığında etkisi tartışmalıdır (Sampson, Botto-van Bemden ve Aufiero, 2015).

Kök hücre, sahip oldukları özellikleri sayesinde dokuda önemli etkiler sağlayabilir. Ancak kök hücrenin çeşitleri bulunduğundan her birinin etkisi iyi bilinip uygulanmalıdır. Ağrı ve fonksiyonellik üzerine olan olumlu etkileri sayesinde kök hücre tedavisi ortopedi branşı için tercih edilebilir.

Sonuçlar

Bu derleme çalışmasında farklı enjeksiyon yöntemleri ve bu yöntemlerin OA'lı hastalar üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği çalışmalar incelenmiştir. Bu enjeksiyon yöntemleri kortikosteroid, hyalüronik asit, kolajen, plateletten zengin plazma (PRP), proloterapi ve kök hücreyi içerir.

Kortikosteroidler farklı eklemlerde uygulanmış ancak anlamlı düzeyde etkili sonuç diz ekleminde alınmıştır. Kortikosteroidlerin inflamasyonu azaltma özelliği hastalar için önemli olabilir ancak uzun vadede etkisi için daha fazla çalışma yapılmalıdır. Hyalüronik asitin doku

yenilenmesini uyarması sebebiyle yapılan çalışmalar genelde hyalüronik asitin uzun süreli etkileri üzerine odaklanmıştır. Hyalüronik asit doku yenilenmesi konusunda başarılı bulunsada maliyetinin yüksek olması tercih edilebilirliğini azaltabilir. Kolajenin oral kullanımı ile ilgili çalışmalar literatürde oldukça fazladır. Kolajenin eklem içi enjeksiyonunda da başarılı olabileceğini ileri süren çalışmalar vardır ancak daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. PRP uygulaması ile ilgili çok çeşitli çalışmalar vardır. PRP uygulanmış diz OA'lı hastalarda prp sonrası ağrıda azalma ve fonksiyonellikte artış saptanmış; bu etkinin altında yatan mekanizma yeterince anlaşılamamıştır. Proloterapi enjeksiyonu sonrası diz OA'lı hastalarda ağrı, tutukluk ve eklem hareket açıklığı parametrelerinde olumlu sonuçlar kaydedilmiştir. Kök hücre sahip olduğu özellikler sayesinde kas-iskelet sistemi hastalıklarında etkili olabilir ancak bu konuda çalışmalar daha çok olgu serileri düzeyinde yapılmış, daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Genel olarak bakıldığında birinci basamak tedaviler yetersiz kaldığında eklem içi enjeksiyonlar diz osteoartritli hastalarda ağrı, fonksiyon ve eklem hareket açıklığı parametrelerinde iyileşme sağlamak için tercih edilebilir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Yazar Katkıları: Fikir: SNA, MY; Tasarım/Dizayn: SNA, MY; Denetleme: MY; Literatür Taraması: SNA; Analiz ve/veya yorum: SNA, MY; Makale Yazımı: SNA.

Hakem Değerlendirmesi: İç/Dış bağımsız.

Kaynaklar

- Aksu, K. (2003). In Klinik Romatoloji El Kitabı, Doğanavşargil, E., Gümüşdiş, G., (Ed.), Osteoartrit, (1-10). 1.Baskı. İzmir: Güven Kitabevi.
- Aletto, C., Oliva, F., & Maffulli, N. (2022). Knee intra-articular administration of stromal vascular fraction obtained from adipose tissue: A systematic review. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*, 25, 101773. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2022.101773>
- Altman, R., Asch, E., Bloch, D., Bole, G., Boreinstein, D., Brandt K., Christy, W., Cooke, T.D., Greenwald, R., Hochberg, M. (1986). Development of criteria for classification and reporting of osteoarthritis of knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum*, 29, 1039-1049. <https://doi.org/10.1002/art.1780290816>
- Andia, I., & Maffulli, N. (2013). Platelet-rich plasma for managing pain and inflammation in osteoarthritis. *Nature Reviews. Rheumatology*, 9(12), 721–730. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.141>
- Atay, T., Aslan, A., Baydar, M.L., Ceylan, B., Baykal, B., Kırdemir, V. (2008). Gonartrozlu hastalarda artroskopik debridman sonrası viskosüplemantasyon uygulamalarının karşılaştırılması. *Acta Orthop et Traumatol Turc*, 42, 228-233. <https://doi.org/10.3944/aott.2008.228>
- Bakılan, F., Armagan, O., Ozgen, M., Tascioglu, F., Bolluk, O., & Alatas, O. (2016). Effects of Native Type II Collagen Treatment on Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial. *The Eurasian Journal of Medicine*, 48(2), 95–101. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2015.15030>
- Bannuru, R.R., Osani, M.C., Vaysbrot, E.E, Arden, N.K., Bennell, K., Bierma-Zeinstra SMA, Kraus, V. B., Lohmander, L. S., Abbott, J. H., Bhandari, M., Blanco, F. J., Espinosa, R., Haugen, I. K., Lin, J., Mandl, L. A., Moilanen, E., Nakamura, N., Snyder-Mackler, L., Trojian, T., Underwood, M., ... McAlindon, T. E. (2019). OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 27(11), 1578-1589. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011>

- Bayrak, A., Bayrak, S. K., Duramaz, A., Sahan, C., Büyükhatoipoğlu, A., & Aslantaş, F. Ç. (2018). Evre 3-4 Gonartrozlu Hastalarda Diz İçi Steroid Enjeksiyonun Etkinliği. *Bakırköy Tıp Dergisi*, 14(4), 372-376. Erişim: <https://search.trdizin.gov.tr/yayin/detay/315206>
- Borja-Flores, A., Macías-Hernández, S. I., Hernández-Molina, G., Perez-Ortiz, A., Reyes-Martínez, E., Belzazar-Castillo de la Torre, J., Ávila-Jiménez, L., Vázquez-Bello, M. C., León-Mazón, M. A., Furuzawa-Carballeda, J., Torres-Villalobos, G., Romero-Hernández, F., Albavera-Hernández, C., Pérez-Correa, J., & Castro-Rocha, H. A. (2020). Long-Term Effectiveness of Polymerized-Type I Collagen Intra-Articular Injections in Patients with Symptomatic Knee Osteoarthritis: Clinical and Radiographic Evaluation in a Cohort Study. *Advances in Orthopedics*. <https://doi.org/10.1155/2020/9398274>
- Brzusek, D., Petron D. (2008). Treating knee osteoarthritis with intra-articular hyaluronans. *Curr Med Res Opin*, 24(12), 3307-3322. <https://doi.org/10.1185/03007990802490124>
- Chapple, C.M, Nicholson, H, Baxter, G.D, Abbott, JH. (2011). Patient characteristics that predict progression of knee osteoarthritis: a systematic review of prognostic studies. *Arthrit Care Res*, 63(8), 1115-1125. <https://doi.org/10.1002/acr.20492>
- Chevalier, X. (2010). Intraarticular treatments for osteoarthritis: new perspectives. *Curr Drug Targets*, 11(5), 546-60. <https://doi.org/10.2174/138945010791011866>
- Chimal-Monroy, J., Bravo-Ruiz, T., Furuzawa-Carballeda, G. J., Lira, J. M., de la Cruz, J. C., Almazán, A., Krötzsch-Gómez, F. E., Arrellín, G., & Díaz de León, L. (1998). Collagen-PVP accelerates new bone formation of experimentally induced bone defects in rat skull and promotes the expression of osteopontin and SPARC during bone repair of rat femora fractures. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 857, 232–236. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb10120.x>
- Citaker, S., Gündüz, A.G., Güçlü, M.B, Nazliel, B., Irkeç, C. (2011). Relationship between foot sensation and standing balance in patients with multiple sclerosis. *Gait & Posture*, 34(2), 275-278. <https://doi.org/10.1002/acr.20492>
- Crowley, D. C., Lau, F. C., Sharma, P., Evans, M., Guthrie, N., Bagchi, M., Bagchi, D., Dey, D. K., & Raychaudhuri, S. P. (2009). Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial. *International Journal of Medical Sciences*, 6(6), 312–321. <https://doi.org/10.7150/ijms.6.312>
- Cucchiari, M., Henrionnet, C., Mainard, D., Pinzano, A., & Madry, H. (2015). New trends in articular cartilage repair. *Journal of Experimental Orthopaedics*, 2(1), 8. <https://doi.org/10.1186/s40634-015-0026-0>
- Cushman, D.M., Ofek, E., Syed, R.H., Clements, N., Gardner, J.E., Sams, J.M., Mulvey, J. L., & McCormick, Z. L. (2019). Comparison of Varying Corticosteroid Type, Dose, and Volume for the Treatment of Pain in Small- and Intermediate-Size Joint Injections: A Narrative Review. *PM R*, 11(7), 758-770. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2018.09.040>
- Dennison, E., Cooper, C. (2003). Osteoarthritis: epidemiology and classification. Hochberg MC., Silman AJ., Smolen JS., Weinblatt ME, Weisman MH (Eds), *Rheumatol* (1781-1791). 3rd ed. Edinburgh: Mosby.
- Deshpande, BR., Katz, JN., Solomon, DH., Yelin EH., Hunter DJ., Messier SP., Suter L., Losina E. (2016). Number of persons with symptomatic knee osteoarthritis in the US: impact of race and ethnicity, age, sex, and obesity. *Arthritis Care & Research*, 68(12), 1743-1750. <https://doi.org/10.1002/acr.22897>
- Ertürk, C., Altay, M.A., Altay, N., Kalender, A.M., Öztürk, İ.A. (2016). Will a single periarticular lidocaine-corticosteroid injection improve the clinical efficacy of intraarticular hyaluronic acid treatment of symptomatic knee osteoarthritis? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 24(11), 3653-3660. <https://doi.org/10.1007/s00167-014-3398-2>
- Fisher, N.M., Gresham, G.E., Abrams, M., Hicks J., Horrigan, D., Pendergast DR. (1993). Quantitative Effects Of Physical Therapy On Muscular And Functional Performance In Subjects With Osteoarthritis Of The Knees. *Arch Phys Med Rehabil*, 74, 840-847. [https://doi.org/10.1016/0003-9993\(93\)90011-x](https://doi.org/10.1016/0003-9993(93)90011-x)
- Fitzgerald, G.K., Piva, S.R., Irrgang, J.J. (2004). Reports of joint instability in knee osteoarthritis: its prevalence and relationship to physical function. *Arthritis Care & Research*, 51(6), 941-946. <https://doi.org/10.1002/art.20825>
- Fransen, M, McConnell, S, Harmer, A.R, Van der Esch, M, Simic, M., Bennell KL. (2015). Exercise for osteoarthritis of the knee: a Cochrane systematic review. *British Journal of Sports Medicine*, 49(24), 1554-1557. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2015-095424>
- Furuzawa-Carballeda, J., Alcocer-Varela, J., & Diaz de León, L. (1999). Collagen-PVP decreases collagen turnover in synovial tissue cultures from rheumatoid arthritis patients. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 878, 598–602. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb07738.x>
- Furuzawa-Carballeda, J., Muñoz-Chablé, O. A., Macías-Hernández, S. I., & Agualimpia-Janning, A. (2009). Effect of polymerized-type I collagen in knee osteoarthritis. II. In vivo study. *European Journal of Clinical Investigation*, 39(7), 598–606. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02144.x>
- Goldring, M.B., Otero, M. (2011). Inflammation in osteoarthritis. *Current Opinion in Rheumatology*, 23(5), 471-478. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e328349c2b1>

- Hackett, G.S. , Hemwall, G.A. , Montgomery, G.A. (1993). Ligament and Tendon Relaxation Treated by Prolotherapy. 5th edition. Oak Park (IL): Gustav A. Hemwall. Erişim: [https://www.scirp.org/\(S\(351jmbntvnsjt1aadkposzje\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1881092](https://www.scirp.org/(S(351jmbntvnsjt1aadkposzje))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1881092)
- Hassan, F., Trebinjac, S., Murrell, W. D., & Maffulli, N. (2017). The effectiveness of prolotherapy in treating knee osteoarthritis in adults: a systematic review. *British Medical Bulletin*, 122(1), 91–108. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldx006>
- Heidari, B. (2011). Knee osteoarthritis prevalence, risk factors, pathogenesis and features: Part I. *Caspian J Intern Med*, 2(2), 205-212. Erişim: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3766936/>
- Hinton, R., Moody, R.L., Davis, A.W., Thomas, S.F. (2002). Osteoarthritis: diagnosis and therapeutic considerations. *Am Fam Physician*, 65(5), 841-849. Erişim: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2002/0301/p841.html>
- Hurley, M.V., Scott, D.L., Rees, J., Nweham, DJ. (1997). Sensorimotor changes and functional performance in patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 56, 641-648. <https://doi.org/10.1136/ard.56.11.641>
- Iannitti, T., Lodi, D. & Palmieri, B. (2011). Intra-Articular Injections for the Treatment of Osteoarthritis. *Drugs R.D.*, 11, 13-27. <https://doi.org/10.2165/11539760-000000000-00000>
- Jüni, P., Hari, R., Rutjes, AW., Fischer, R., Sillelta, MG., Reichenbach, S., Bruno, C. (2015). Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*, (10). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005328.pub3>
- Kruse, D.W. (2008). Intraarticular injection for osteoarthritis of the hip. Is it effective? Is it safe? *Curr Rev Musculoskelet Med* , 1(3- 4), 227-233. <https://doi.org/10.1007/s12178-008-9029-0>
- Laver, L., Marom, N., Dnyanesh, L., Mei-Dan, O., Espregueira-Mendes, J., & Gobbi, A. (2017). PRP for Degenerative Cartilage Disease: A Systematic Review of Clinical Studies. *Cartilage*, 8(4), 341–364. <https://doi.org/10.1177/1947603516670709>
- Linetsky, F., Saberski, L., Dubin, J. A., Miguel, R., & Wilkinson, H. (2004). Re: Yelland MJ, Glasziou PP, Bogduk N, et al. Prolotherapy injections, saline injections, and exercises for chronic low-back pain: a randomized study. *Spine*, 29(16), 1840–1843. <https://doi.org/10.1097/00007632-200408150-00033>
- Manlapaz, D.G., Sole G., Jayakaran, P., Chapple, C.M. (2019). Risk factors for falls in adults with knee osteoarthritis: a systematic review. *PMR*, 11(7), 745-757. <https://doi.org/10.1002/pmrj.12066>
- McCrum, C. (2016). Therapeutic Review of Methylprednisolone Acetate Intra-Articular Injection in the Management of Osteoarthritis of the Knee-Part 2: Clinical and Procedural Considerations. *Musculoskeletal Care*, 14(4), 252-266. <https://doi.org/10.1002/msc.1145>
- Migliore, A., Giovannangeli, F., Granata, M., Laganà B. (2010). Hylan g-f 20: review of its safety and efficacy in the management of joint pain in osteoarthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*, 3, 55-68. Erişim: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2998981/pdf/cmamd-2010-055.pdf>
- Milants, C., Bruyère, O., & Kaux, J. F. (2017). Responders to Platelet-Rich Plasma in Osteoarthritis: A Technical Analysis. *BioMed Research International*. <https://doi.org/10.1155/2017/7538604>
- Morehead, K., & Sack, K. E. (2003). Osteoarthritis. What therapies for this disease of many causes?. *Postgraduate Medicine*, 114(5), 11–17. <https://doi.org/10.3810/pgm.2003.11.1521>
- Ondrésik, M., Azevedo Maia, F. R., da Silva Morais, A., Gertrudes, A. C., Dias Bacelar, A. H., Correia, C., Gonçalves, C., Radhouani, H., Amandi Sousa, R., Oliveira, J. M., & Reis, R. L. (2017). Management of knee osteoarthritis. Current status and future trends. *Biotechnology and Bioengineering*, 114(4), 717–739. <https://doi.org/10.1002/bit.26182>
- Pak, J., Lee, J. H., Park, K. S., Park, M., Kang, L. W., & Lee, S. H. (2017). Current use of autologous adipose tissue-derived stromal vascular fraction cells for orthopedic applications. *Journal of Biomedical Science*, 24(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s12929-017-0318-z>
- Pavone, V., Vescio, A., Turchetta, M., Giardina, S.M.C., Culmone, A., Testa, G. (2021). Injection-Based Management of Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of Guidelines. *Front Pharmacol*, 12, 661-805. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.661805>
- Peat, G., McCarney R., Croft, P. (2001). Knee Pain And Osteoarthritis In Older Adults: A Review Of Community Burden And Current Use Of Primary Health Care. *Ann Rheum Dis*, 60, 91-97. <https://doi.org/10.1136/ard.60.2.91>
- Rabago, D., Patterson, J. J., Mundt, M., Kijowski, R., Grettie, J., Segal, N. A., & Zgierska, A. (2013). Dextrose prolotherapy for knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Annals of Family Medicine*, 11(3), 229–237. <https://doi.org/10.1370/afm.1504>
- Rabago, D., Zgierska, A., Fortney, L., Kijowski, R., Mundt, M., Ryan, M., Grettie, J., & Patterson, J. J. (2012). Hypertonic dextrose injections (prolotherapy) for knee osteoarthritis: results of a single-arm uncontrolled study with 1-year follow-up. *Journal of Alternative and Complementary Medicine (New York, N.Y.)*, 18(4), 408–414. <https://doi.org/10.1089/acm.2011.0030>

- Raeissadat, S. A., Rayegani, S. M., Hassanabadi, H., Fathi, M., Ghorbani, E., Babae, M., & Azma, K. (2015). Knee Osteoarthritis Injection Choices: Platelet- Rich Plasma (PRP) Versus Hyaluronic Acid (A one-year randomized clinical trial). *Clinical medicine insights. Arthritis and Musculoskeletal Disorders*, 8, 1–8. <https://doi.org/10.4137/CMAMD.S17894>
- Raynauld, J.P., Buckland-Wright, C., Ward, R., Choquette, D., Haraoui, B., Martel-Pelletier, J., Uthman, I., Khy, V., Tremblay, J.L., Bertrand, C., Pelletier, J.P. (2003). Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 48(2), 370-7. <https://doi.org/10.1002/art.10777>
- Richardson, S. S., Schairer, W. W., Sculco, T. P., & Sculco, P. K. (2019). Comparison of Infection Risk with Corticosteroid or Hyaluronic Acid Injection Prior to Total Knee Arthroplasty. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 101(2), 112–118. <https://doi.org/10.2106/JBJS.18.00454>
- Sampson, S., Botto-van Bemden, A., & Aufiero, D. (2015). Stem cell therapies for treatment of cartilage and bone disorders: osteoarthritis, avascular necrosis, and non-union fractures. *PM & R : The Journal of Injury, Function, and Rehabilitation*, 7(4 Suppl), S26–S32. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2015.01.023>
- Schumacher, H.R, Chen, L. X. (2005). Injectable corticosteroids in treatment of arthritis of the knee. *Am J Med*, 118(11), 1208-1214. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.05.003>
- Sconza, C, Di Matteo, B., Queirazza, P., Dina, A., Amenta, R., Respizzi, S., Massazza, G., Ammendolia, A., Kon E., de Sire A. (2023). Diz Osteoartriti Olan Hastalarda Ağrı Giderme için Ozon Tedavisine Karşı Hyaluronik Asit Enjeksiyonları: Ön Bulgular Randomize Kontrollü Bir Çalışmadan Moleküler ve Klinik Sonuçlar. *Uluslararası Moleküler Bilimler Dergisi* , 24(10), 8788. <https://doi.org/10.3390/ijms24108788>
- Shen, L., Yuan, T., Chen, S., Xie, X., & Zhang, C. (2017). The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 12(1), 16. <https://doi.org/10.1186/s13018-017-0521-3>
- Sinusas, K. (2012). Osteoarthritis: diagnosis and treatment. *American Family Physician*, 85(1), 49-56. Erişim: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2012/0101/p49.html>
- Stone, S., Malanga, G.A., Capella, T. (2021). Corticosteroids: Review of the History, the Effectiveness, and Adverse Effects in the Treatment of Joint Pain. *Pain Physician*, 24, 233-46. Erişim: <https://www.painphysicianjournal.com/linkout?issn=&vol=24&page=S233>
- Sucuoğlu, H., & Üstünsoy, S. (2019). The short-term effect of PRP on chronic pain in knee osteoarthritis. Diz osteoartrisinde PRP'nin kronik ağrı üzerine kısa dönem etkinliği. *The Journal of the Turkish Society of Algology*, 31(2), 63–69. <https://doi.org/10.14744/agri.2019.81489>
- Uson, J., Rodriguez-García, S.C., Castellanos-Moreira, R., O'Neill, T. W., Doherty, M., Boesen, M., Pandit, H., Möller Parera, I., Vardanyan, V., Terslev, L., Kampen, W. U., D'Agostino, M. A., Berenbaum, F., Nikiphorou, E., Pitsillidou, I. A., de la Torre-Aboki, J., Carmona, L., & Naredo, E. (2021). EULAR recommendations for intra-articular therapies. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80 (10), 1299-1305. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220266>
- Watt F. E., Gulati M. (2017). New Drug Treatments for Osteoarthritis: What is on the horizon? *EMJ*, 2, 50-8. Erişim : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6198938/>
- Yokota, N., Yamakawa, M., Shirata, T., Kimura, T., & Kaneshima, H. (2017). Clinical results following intra-articular injection of adipose-derived stromal vascular fraction cells in patients with osteoarthritis of the knee. *Regenerative Therapy*, 6, 108–112. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2017.04.002>
- Zhang, Y., Jordan, JM. (2010). Epidemiology of osteoarthritis. *Clin Geriatr Med*, 26, 355-369. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2010.03.001>